Münster i/W. 1934. No 138 Med Diss.

Aus dem Hygienischen Institut der Medizinischen Akademie
Düsseldorf. — Direktor: Prof. Dr. P. Manteufel.

Untersuchungen über die diagnostische Bewertung der Blutkultur nach Löwenstein bei experimenteller Tiertuberkulose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der hohen Medizinischen
Fakultät der Medizinischen Akademie Düsseldorf

vorgelegt von

Ernst Kottmann
aus Weidenau-Sieg

1934
Druck: Heinr. Pöppinghaus, o. H.-G., Bochum-Langendreer.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

gez. Schmidt
Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf

gez. Esch
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster

gez. Manteufel
1. Berichterstatter

gez. Jötten
2. Berichterstatter

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Veröffentlicht, in gekürzter Form, in den Druckschriften: „Zeitschrift für Immunitätsforschung“ 1932, 74, 26 und der Münchener med. Wochenschrift 1933, 126.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

In Deutschland hat wohl zuerst Lüdke 1906 bei 14 schwer tuberkulösen Menschen durch Tierversuche Bazillen im Blute nachgewiesen. In die Jahre 1906—1908 fallen die ausgedehnten Untersuchungen Liebermeisters, welcher nachwies, daß der Tuberkelbazillus im Körper Tuberkulosekranker doch verbreiteter sei, als man früher glaubte. Er fand bei Lungentuberkulose in den letzten 20 Tagen ante exitum in 75% mittels des Tierversuchs Bazillen im Blut, 20—80 Tage vor dem Tode in 50% und längere Zeit, ein Vierteljahr und mehr, noch in 35% der Fälle.

Im Jahre 1908 trat eine Änderung in dieser Frage ein durch die Mitteilungen von Stäubli, Schnitter und von Rosenberger, welche eine neue Methodik des Parasitennachweises im Blute einführten. Stäubli entnahm das Blut durch Venenpunktion, löste die roten Blutkörperchen in 3%iger Essigsäure auf und zentrifugierte scharf. Das Sediment wurde direkt und später nach Schnitter noch nach Antiforminbehandlung auf dem Objektträger gefärbt. Rosenberger setzte dem Blut Natriumcitrat zur Verhütung der Gerinnung zu und behandelte dann in der oben beschriebenen Weise weiter. Mittels dieser Stäubli-Schnitterschen Methode wurde nun eine große Zahl von Untersuchungen vorgenommen, die, obwohl außer dem färberischen Nachweis auch der Tierversuch herangezogen wurde, die widersprechendsten Resultate ergaben und zwischen 0—100% schwankten. Nachfolgend seien die Ergebnisse einiger Autoren mit dieser Methodik genannt:

	Unters. Fälle +)	absolut Anzahl der Positiven	in % Positiven
Lange und	32 (I)	0	0
Lindemann	27 (II)	0	0
	19 (III)	0	0
Berry	13 (II)	0	0
	38 (III)	0	0
Bang	6 (I)	2	33
	16 (II)	7	44
	23 (III)	9	39
Jessen und	12 (I)	2	17

*) Die römischen Zahlen geben das Stadium der Erkrankung an.

Rabinowitsch	12 (II)	2	17
	12 (III)	5	42
Kurashige	155	155	100
Querner	8	0	0
	4	0	0
	25	0	0
		(Tierversuche)	
Rosenberg	40	40	100
Klopstock und Seligmann	49	0	0
		(Tierversuche)	
Ausset und Breton	18	2	11
Bacmeister und Rueben	15	0	0
Liebermeister	18 (I)	2	11
	32 (II)	14	44
	50 (III)	24	48
Außerdem 6 pos. Befunde bei klin. nicht akt. Tuberk.			
Brantle	50	0	0
Mayer	5 (I)	1	20
	20 (II)	5	25
	10 (III)	3	34
	(Tierversuche sämtl. neg.)		

Hieraus ergibt sich eine Unsicherheit bzw. Unstimmigkeit beider Verfahren, sowohl des färberischen wie tierexperimentellen Nachweises.

Schon im Jahre 1905 sprach der bekannte Tuberkuloseforscher Löwenstein in Wien die Ansicht aus, daß die Bakteriämie bei allen Formen von Tuberkulose ein häufiges Vorkommnis sei, ohne zunächst zu sichtbar generalisierten Krankheitserscheinungen zu führen. Er und seine Schüler versuchten daher in den folgenden Jahren eine brauchbare Methode der Reinzüchtung aus dem Blute zu finden, die durch Löwensteins Entdeckung der außerordentlichen Säureresistenz des Tuberkelbazillus einen großen Antrieb erfuhr. Löwenstein versetzte das zu untersuchende

Material mit der dreifachen Menge einer 15%igen Schwefelsäure, wusch dreimal mit Kochsalz aus und überimpfte sofort auf Glycerinkartoffel. Beim Nachweis aus Harn, Eiter und Exsudaten wurden bald Resultate erzielt, die sich dem färberischen Nachweis überlegen, dem Tierexperiment angeblich mindestens gleichwertig erwiesen, was allerdings auch bestritten wird. Die Ergebnisse aus Blutkulturen waren zunächst jedoch noch wenig zufriedenstellend. Löwenstein setzte nun in den folgenden Jahren seine Untersuchungen auf breiterer Basis fort und veröffentlichte erstmalig im Jahre 1930 eine angeblich sehr brauchbare Methodik der Blutkultur auf Tuberkelbakterien, die er als mindestens ebenso wertvoll für die Tuberkulosediagnostik bezeichnete wie die Wassermannsche Reaktion für die Luesdiagnose.

Über Blutuntersuchungen an experimentell infizierten Tieren finden sich bisher nur wenig Angaben in der Literatur. Löwenstein berichtete erstmalig 1905 über einen der Hühnertuberkulose nahestehenden Stamm aus dem Sputum einer Schwindsüchtigen, der alle Versuchsmeerschweinchen unter dem Bilde einer schweren Septikämie tötete: „Aus dem Herzblute dieser Tiere ging aus jedem Blutstropfen eine Kolonie Tuberkelbazillen hervor".

Marmorek infizierte über 200 Meerschweinchen subcutan, intraperitoneal, intravenös und intracardial mit Tuberkelbazillen und gibt seine Befunde wie folgt wieder: „Die Schenkel- und Achseldrüsen waren schon infiziert, vergrößert, sogar schon verhärtet, in der Leber und Milz waren schon sichtbare Tuberkel, aber noch immer fehlte die Septikämie. Erst wenn die peritrachealen Drüsen, die im Mediastinum liegen, anzuschwellen beginnen, also gegen den 30. bis 35. Tag, kann die Anwesenheit von Bazillen im Kreislauf nachgewiesen werden. Und wenn diese ursprünglich weiche Schwellung der peritrachealen Lymphdrüsen 8 bis 14 Tage später in Verhärtung und Verkäsung übergeht, findet man die Bazillen auch im linken Herzen und im Körperkreislauf".

Möwes untersuchte das Blut von 34 mit einem Stamm vom Typus humanus infizierten Meerschweinchen und fand in 71% positive Resultate, darunter auffallenderweise 3 positive Befunde schon am 7. Tage nach der Infektion.

Ishio Haga hatte sowohl durch den färberischen Nachweis wie durch den Tierversuch in den ersten zehn Tagen post infectionem einen großen Prozentsatz positiver Befunde, die bis zum 31. bis 40. Tage vollständig negativ wurden, um mit der beginnenden Organtuberkulose langsam wieder anzusteigen.

Heymann und Rabinowitsch konnten sowohl bei Meerschweinchen wie Kaninchen nur selten Bazillen in der Blutbahn nachweisen.

Ashimura untersuchte das Blut von je sechs gesunden und tuberkulösen Meerschweinchen, die mit 0,2 mg einer Tuberkelbazillenkultur infiziert wurden. Die Kulturen blieben sämtlich steril, während die Tierversuche auch wieder in einem frühen Stadium der Infektion, am neunten Tag, positiv verliefen.

Frieda Abt berichtet über 50 Blutuntersuchungen an Meerschweinchen nach der Löwensteinschen Blutkulturmethode. Das Blut wurde aus der Carotis oder durch Herzpunktion gewonnen, und zwar zu einem Zeitpunkt, als die Tiere schon deutliche tuberkulöse Merkmale aufwiesen. Sie verimpfte das Blut direkt sowie nach Vorbehandlung mit Essigsäure bzw. Essigsäure und Schwefelsäure und hatte in 30 Fällen positive Befunde. Auffallenderweise verliefen weitaus die meisten Versuche auch bei der direkten Blutimpfung positiv, während Löwenstein unbedingte Hämoglobinfreiheit des zu untersuchenden Materials fordert.

Kallos infizierte tuberkulinnegative Meerschweinchen mit 1,0 mg einer hochvirulenten humanen Kultur, tötete die Tiere nach 4 Wochen und erhielt aus dem verimpften Blutsediment nach 5 Wochen auf allen Nährböden sichtbare Kolonien von Tuberkelbazillen.

Axen berichtet ebenfalls neben Kulturversuchen aus menschlichem Material über seine Ergebnisse bei sechsundzwanzig experimentell infizierten Meerschweinchen. Bei einer ersten Serie von 14 Versuchstieren, deren Sektion im unmittelbaren Anschluß an die Blutentnahme eine mehr oder weniger generalisierte Tuberkulose ergab, hatte er kein einziges positives Resultat zu verzeichnen. Bei einer anderen Reihe von Tieren erfolgten wiederholte Blutentnahmen, durchschnittlich 2—5, von den ersten sichtbaren Krankheitserscheinungen ab bis zum Tode. Die hierbei verarbeiteten 27 Blutproben ergaben ebenfalls ein negatives Resultat, obwohl die Sektion der Meerschweinchen eine schwere generalisierte Organtuberkulose erkennen ließ.

Eigene Untersuchungen.

Meine eigenen Untersuchungen begann ich bei Menschen mittels der Technik, die Holtgrave im Sommer 1931 im Institut von Herrn Prof. Löwenstein erlernt hatte*), so daß also auch von meiner Seite ein genaues Einhalten dieser Technik gewährleistet war.

10 ccm Blut wurden steril durch Venenpunktion entnommen und in sterile, 3 ccm einer 10%igen Natriumcitratlösung enthaltende Zentrifugengläser eingefüllt. Nach dem Absitzen wurde das Plasma abgegossen, das Sediment 2 mal mit der doppelten Menge einer 3%igen Essigsäure gut durchgeschüttelt, zentrifugiert und zweimal mit reichlich Aqua dest. ausgewaschen. Der verbleibende grau-braune Rest wurde je nach Menge auf 3—6 Malachitgrün- bezw. Kongorotnährböden verimpft. Die mikroskopische Kontrolle der Kulturen erfolgte erstmalig nach 3—4 Wochen, später nochmals nach 2 Monaten. Die Nährböden wurden aber weiterhin im Brutraum gehalten und nach 3½ Monaten nochmals einer genauen Durchsicht unterzogen.

Nährbodenbereitung:

Die Eier werden zur Reinigung in eine heiße Schmierseifen-Sodalösung, dann in eine 1%ige Sublimatlösung eingelegt.

Nährlösung:

Mono-Kaliumphos. einfach sauer	1 g
Zitronensaures Natrium	1 g
Magn. sulf.	1 g
Asparagin	3 g
Glycerin	60 ccm
Aqua dest.	1000 ccm.

Zu je 150 ccm dieser Nährlösung werden 6 g Kartoffelmehl und 12 ccm Glycerin zugefügt, das Ganze unter öfterem Umschütteln ¼ Stunde gekocht und dann bis zur Dextrinbildung ungefähr eine Stunde bei 56° stehen gelassen. Alsdann werden

*) Dissertation Düsseldorf 1932.

von den vorbereiteten Eiern 4 ganze und noch 1 Dotter zugesetzt, kräftig durchgeschüttelt und 5 ccm einer sterilen 2%igen Kongorot- bzw. Malachitgrünlösung hinzugefügt. Das Ganze wird durch sterile Gaze filtriert und zu je 5—6 ccm in Röhrchen abgefüllt. Pasteurisierung an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Stunden bei 80°. Sterilitätskontrolle.

Die Methodik wurde inzwischen von Löwenstein, obwohl immer wieder auf das genaueste Einhalten derselben, sowohl in der Verarbeitung des Blutes wie bei der Nährbodenbereitung, hingewiesen wurde, mehrmals geändert, was aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt worden ist.

Ich untersuchte nun zunächst 102 Fälle von Lues, Go, Scharlach, Masern, Pertussis, die z. T. tuberkulinpositiv waren, sämtlich mit negativem Ergebnis. Weiterhin verarbeitete ich Blutproben von 23 Schizophrenen, 6 multiplen Sklerosen und 9 Fälle von schwerster Lungentuberkulose mit allen möglichen Komplikationen seitens des Knochen- und Drüsenapparates. Nur unter den letzteren konnte ich in einem Falle von miliarer Aussat im mikroskopischen Präparat säurefeste Stäbchen nachweisen. Eine Subkultur blieb jedoch steril. Kontrollversuche mit künstlich infiziertem Blute verliefen positiv, ebenso erwiesen sich die Nährböden zur Züchtung von Tuberkelbazillen aus Eiter, Urin und Sputum als vorzüglich geeignet, so daß mir der negative Verlauf der Untersuchungen nicht mit irgendwelchen Mängeln in der Technik der Verarbeitung erklärbar erscheint.

Infolge der großen Bedeutung dieser Frage begann ich nun Untersuchungen an experimentell infizierten Tieren, in der Hoffnung, einmal dabei Aufschluß über Eintritt, Dauer und Verlauf einer Bakteriämie, andererseits Fingerzeige für eine evtl. Verkürzung des diagnostischen Tierversuchs zu erhalten. Für die Untersuchungen wurden sowohl Kaninchen wie Meerschweinchen benutzt.

Die Kaninchen wurden mit einer Laboratoriumskultur Typus bovinus infiziert, und zwar teils intravenös, teils subcutan. Das Blut wurde in verschiedenen Zeitabständen durch Venen- oder Herzpunktion entnommen, in Natriumcitratlösung aufgefangen und bei Venenpunktion mit 15%iger Schwefelsäure, bei Herzpunktion mit 3%iger Essigsäure nach der oben angegebenen Technik verarbeitet. Zunächst entnahm ich 5—8 ccm, später nur noch 2 ccm Blut, also auch in letzterem Falle immer noch relativ mehr als den bei Menschenblutuntersuchungen

verarbeiteten 10 ccm entspricht. Das am Ende der Verarbeitung verbleibende Sediment wurde mittels weitmauliger Pipetten auf 4—6, mindestens aber je 2 Malachitgrün- bzw. Kongorotnährböden übertragen. Die mikroskopische Kulturkontrolle erfolgte jeweils nach 3 und 6 Wochen, abschließend nochmals nach 3 Monaten. Insgesamt wurden 41 Blutentnahmen von Kaninchen gemacht, die sich auf 5 infizierte Tiere verteilen, so daß sich also bei 6 Kulturen je Blutprobe insgesamt 245 Kulturen ergeben.

Weitere Einzelheiten dieser Versuchsreihe gehen aus der tabellarischen Zusammenstellung hervor, die folgende Schlußfolgerungen zuläßt:

1.) Die post mortem aus dem Kaninchenblut angelegten Kulturen waren sämtlich nach kurzem Wachstum schon makroskopisch sehr stark positiv. Sie wuchsen in kleinen, warzigen Knötchen, die spätestens in 21 Tagen sichtbar waren, trotz der vorausgegangenen Behandlung des Blutes mit 15%iger Schwefelsäure, die bei Verarbeitung von Kadaverblut stets benutzt wurde.

2.) Intra vitam gelang die Blutkultur nur in 6 von 36 Entnahmen, doch war hier das Wachstum bedeutend langsamer und spärlicher, oft nur in Form einiger winziger Kolonien auf den Nährböden sichtbar. Die Kolonien entwickelten sich bei diesen Fällen ziemlich spät, in einem Falle war nach 24-tägigem Wachstum nur eine einzige Kolonie sichtbar, in einem anderen bestand nach 29-tägiger Bebrütung überhaupt noch kein makroskopischer Verdacht, sodaß also, wie Löwenstein des öfteren forderte, immer eine mikroskopische Kontrolle evtl. eine Subkultur notwendig ist.

3.) Die erste Blutentnahme wurde 9 Tage nach erfolgter Infektion vorgenommen, als die Tiere noch keinen Drüsenbefund aufwiesen. Von der zweiten Entnahme ab, also 22 Tage post infektionem, boten sämtliche Tiere einen einwandfreien Drüsenbefund und weiterhin fortschreitende Krankheitserscheinungen, ohne daß ein positiver Blutbefund erzielt wurde. Für die Frühdiagnose der experimentellen Kaninchentuberkulose hat nach diesen Ergebnissen die Löwensteinsche Blutkulturmethode also keine große diagnostische Bedeutung.

4.) Auch für die fortgeschrittene Kaninchentuberkulose scheint der Blutkultur nach diesen Resultaten — es ergaben sich nur 6 positive Fälle unter 36 Blutproben — keine große Bedeutung zuzukommen. Drei dieser positi-

Tabelle: 1

5 Kaninchen mit 1,0 mg Reinkultur Typ. bovinus am 28. 9. 31 infiziert.

Tier Nr.	1. Entnahme	Mikrosk. Unters.	2. Entnahme	Mikrosk. Unters.	3. Entnahme	Mikrosk. Unters.	4. Entnahme	Mikrosk. Unters.	5. Entnahme	Mikrosk. Unters.	6. Entnahme	Mikrosk. Unters.	7. Entnahme	Mikrosk. Unters.	8. Entnahme	Mikrosk. Unters.	9. Entnahme	Mikrosk. Unters.	10. Entnahme	Mikrosk. Unters.	Bemerkungen
Nr. 1 (3442) 1 mg Kultur subcutan Bauchdecke 28. 9. 31	7. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	20 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	26. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	3. 12. 31 Ohrvene 8 ccm	⊖	3. 12. 31 Ohrvene 2 ccm	⊖	18. 12. 31 Herzpun. 2 ccm	9. 2. +	12. 1. 32 Herzpun. 2 ccm	10. 2. +	27. 1. 32 Herzpun. 2 ccm	18. 2. +					† 29. 1. 32 Befund: Schwere Tuberkulose der Lungen u. Lymphknoten; Leber, Milz frei. Leichenblutkultur (2 ccm) nach 19 Tagen makrosk. pos.
Nr. 2 (3115) 1 mg Kultur subcutan Bauchdecke 28. 9. 31	7. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	20. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	26. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	3. 12. 31 Ohrvene 8 ccm	⊖	3. 12. 31 Ohrvene 2 ccm	⊖	18. 12. 31 Herzpun. 2 ccm	⊖	12. 1. 32 Herzpun. 2 ccm	⊖	27. 1. 32 Herzpun. 2 ccm	⊖	18. 2 32 Herzpun. 2 ccm	21. 3. +	26. 2. 32 Herzpun. 2 ccm	30. 3. +	† 26. 2. 32 Befund: Tuberkulose der Lungen Drüsen, Niere. Leichenblutkultur (1 ccm) nach 17 Tagen makrosk. pos.
Nr. 3 (3382) 1 mg Kultur subcutan Bauchdecke 28. 9. 31	7. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	20. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	26. 10 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	3. 11. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	3. 12. 31 Ohrvene 2 ccm	⊖	18. 12. 31 Herzpun. 2 ccm	⊖	12. 1. 32 Herzpun. 2 ccm	⊖	27. 1. 32 Herzpun. 2 ccm	18. 2. +					† 17. 2. 32 Befund: Tuberkulose der Leber und Milz Leichenblutkultur (2 ccm) nach 3 Wochen makrosk. pos.
Nr. 4 (3213) 1 mg Kultur intravenös Ohrvene 28. 9. 31	7. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	20. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	26. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	3. 11. 31 Ohrvene 8 ccm	⊖	3. 12. 31 Ohrvene 2 ccm	⊖	18. 12. 31 Herzpun. 2 ccm	⊖									† 23. 12. 31 Befund: Schwere allgemeine Tuberkulose. Leichblutkultur (2 ccm) nach 3 Wochen makrosk. pos.
Nr. 5 (3205) 1 mg Kultur Die Hälfte i. v. (Ohrvene), d. andere Hälfte subcutan Bauchdecke 28. 9. 31	7. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	20. 10. 31 Ohrvene 5 ccm	⊖	26. 10. 31 Ohrvene 5 0cm	⊖	3. 11. 31 Ohrvene 8 ccm	⊖													† 27. 11. 31 Befund: Schwerste allgemeine Tuberkulose. Leichenblutkultur (2 ccm) nach 14 Tagen makrosk. stark pos.

ven Resultate entfallen auf dasselbe Tier in einem Abstand von etwa 25 Tagen (1), die drei übrigen auf 2 andere Tiere (2 und 3) kurz vor dem Exitus.

Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen auch kein Anhalt für die Annahme, daß die Bakteriämie bei der progredienten Kaninchentuberkulose periodisch wechselt, daß etwa in frühen Stadien der Infektion eine häufigere Aussaat stattfindet als in späteren, wie es Haga nach seinen mikroskopischen Befunden für die Meerschweinchentuberkulose annahm.

Für die Meerschweinchenuntersuchungen infizierte ich 12 Tiere mit 1,0 mg einer Kultur des Typus Calmette-Guerin (BCG), 17 mit 0,2 mg einer Humanuskultur.

Zur Untersuchung wurden jeweils 2 ccm Blut durch Herzpunktion entnommen, also auch hier in bezug auf die Gesamtmenge ein großes Blutvolumen. Die Proben wurden zunächst mit der doppelten Menge einer 3%igen Essigsäure behandelt und nach zweimaligem Waschen mit reichlich Aqua dest. auf je 2 der Malachit- bzw. Kongorotröhrchen überimpft. Einzelheiten über die zeitlichen Abstände der Blutentnahme und die Kulturkontrollen, die definitiv nach 2—3 Monaten abgeschlossen wurden, gehen aus den Tabellen hervor.

Aus diesen Zusammenstellungen läßt sich Folgendes entnehmen:

1.) Bei den 65 intra vitam vorgenommenen Blutentnahmen der 12 BCG-Tiere mit etwa 260 Kulturen konnten in keinem Falle säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Bei einzelnen bewachsenen Röhrchen handelte es sich ausnahmslos um Verunreinigungen ohne Beziehungen zu Tuberkelbazillen.

2.) Die 17 Tiere mit der Humanusinfektion wurden intra vitam 136 mal punktiert, sodaß sich etwa 540 Kulturen ergeben, von denen 9 positiv verliefen. Eine Identifizierung dieser Fälle durch Tierversuche wurde nicht vorgenommen, da das makroskopische Aussehen der Kulturen als typische, trockenwarzige Kolonien für ihre Zugehörigkeit zu den Tuberkelbazillen sprach.

3.) In der Humanusreihe wurden 6 Blutuntersuchungen post mortem vorgenommen, die alle, obwohl nur eine sehr geringe Blutmenge (0,2—0,5 ccm) zur Verfügung stand, positiv verliefen, so daß also mit größter Wahrscheinlichkeit auch hier, wie auch bei der Kaninchentuberkulose, mit einem regelmäßigen Bazillenbefund der Leichenblutkultur gerechnet werden kann.

Zusammenfassung:

Mit der im Text genau angegebenen Technik der Blutuntersuchung auf Tuberkelbakterien nach Löwenstein wurden zunächst 131 Patienten ohne Tuberkuloseverdacht untersucht, darunter auch 6 multiple Sklerosen und 23 Schizophrenien. Der Nachweis von Tuberkelbakterien im Blut gelang in keinem Falle. Diese negativen Untersuchungen sprechen nicht für die Vermutung, daß bei derartigen Untersuchungen in größerem Umfang mit der Gefahr der Täuschung durch säurefeste Bakterien gerechnet werden muß, die nicht Tuberkelbakterien sind.

Bei der weiteren Untersuchung von 9 Fällen schwerster menschlicher Lungentuberkulose wurde in einem einzigen Falle bei bereits klinisch erkennbarer miliarer Aussat kulturell der Nachweis von säurefesten Stäbchen erbracht, und zwar mikroskopisch, da die Subkultur nicht anging.

Bei den experimentell infizierten Versuchstieren gelang zwar kulturell intra vitam der Nachweis von Tuberkelbakterien, aber die Befunde waren so spärlich, daß der diagnostische Wert des Verfahrens als gering bezeichnet werden muß: Bei den 5 Kaninchen wurden zu 1/6 der Entnahmen (6/36) positive Befunde erzielt, bei den 17 Meerschweinchen war das Verhältnis 1/15 (9/136).

Es ergaben sich aus den wiederholten Blutuntersuchungen bei den Versuchstieren auch keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß bezüglich der Bakteriämie eine gesetzmäßige Periodizität bestände, die sich für die Frühdiagnostik ausnützen läßt, etwa wie es bei der häufigen Bakteriämie im Frühstadium beim Typhus abdominalis der Fall ist.

Vielmehr scheinen sich bei der experimentellen Tiertuberkulose die positiven Blutbefunde erst kurz vor dem Exitus zu häufen und post mortem die Regel zu bilden. Dieses Verhalten scheint nach den bisherigen Erfahrungen auch bei der menschlichen Tuberkulose zu gelten.

12 Meerschweinchen mit je 1,0 mg eines BCG-Stammes am 22. 6. 32 subcutan infiziert.

Tier Nr.	1. Entnahme	Mikrosk. Unters.*	2. Entnahme	Mikrosk. Unters.	3. Entnahme	Mikrosk Unters.	4. Entnahme	Mikrosk. Unters.	5. Entnahme	Mikrosk. Unters.	6. Entnahme	Mikrosk. Unters.
1 (5000)	29. 6	⊖	7. 7.	⊖	14 7.	⊖	22. 7.	⊖	28. 7.	⊖		
2 (5001)	29. 6.	⊖	7. 7.	⊖	14. 7.	⊖	23. 7.	⊖	28. 7.	⊖	5. 8.	⊖
3 (5002)	30. 6.	⊖	8. 7.	⊖	15. 7.	⊖	23 7.	⊖	29. 7.	⊖	5. 8.	⊖
4 (5003)	30. 6.	⊖	8. 7.	⊖	15. 7.	⊖	25. 7.	⊖	29. 7.	⊖	5. 8.	⊖
5 (5004)	1. 7.	⊖	9. 7.	⊖	18. 7.	⊖	25. 7.	⊖	29. 7.	⊖	8. 8.	⊖
6 (5005)	1. 7.	⊖	9. 7.	⊖	18 7.	⊖	26. 7.	⊖	2. 8.	⊖	8. 8.	⊖
7 (5006)	4. 7.	⊖	11. 7.	⊖	19. 7.	⊖						
8 (5007	4. 7.	⊖	11. 7	⊖	19. 7.	⊖						
9 (5008)	5. 7.	⊖	12. 7.	⊖	21. 7.	⊖	25. 7.	⊖	2. 8.	⊖	9. 8.	⊖
10 (5009)	5. 7.	⊖	12. 7.	⊖	21. 7.	⊖	25. 7.	⊖	4. 8.	⊖	9. 8.	⊖
11 (5010)	6. 7.	⊖	13. 7.	⊖	21. 7.	⊖	27. 7.	⊖	4. 8.	⊖	10. 8.	⊖
12 (5011)	6. 7.	⊖	13. 7.	⊖	22. 7.	⊖	27. 7.	⊖	4. 8.	⊖	10. 8.	⊖

*) Es handelt sich natürlich immer um öftere mikroskopische Untersuchung der Kulturröhrchen.

Tabelle: 3

17 Meerschweinchen mit 0,2 mg Reinkultur Typ. hum. am 22. 6. 32 subcutan infiziert.

Tier Nr.	1. Entnahme	Mikrosk. Unters.	2. Entnahme	Mikrosk. Unters.	3. Entnahme	Mikrosk. Unters.	4. Entnahme	Mikrosk. Unters.	5 Entnahme	Mikrosk. Unters.	6. Entnahme	Mikrosk. Unters.	7. Entnahme	Mikrosk. Unters.	8. Entnahme	Mikrosk. Unters.	9. Entnahme	Mikrosk. Unters.	10. Entnahme	Mikrosk. Unters.	11. Entnahme	Mikrosk. Unters.	12. Entnahme	Mikrosk. Unters.	Kulturbefund postmortem	Bemerkungen
1 (5012)	29. 6.	o	7. 7.	o	14. 7.	o	22. 7.	o	27. 7.	o	3. 8.	o	9. 8.	o	15. 8.	o	17. 8.	o	19. 9.	o						† 17. 9. 32 Milz, Leber, Lunge schwere Tbc. Präparat +
2 (5013)	29. 6.	o	7. 7.	o	14. 7.	o	22. 7.	o	27. 7.	o	3. 8.	o	9. 8.	o	15. 8.	o	17. 8.	o	17. 9.	o						† 5. 10. 32 Drüsen erbsengroß, Abscesse i. Leber u. Milz, Präp. +
3 (5014)	29. 6	8. 9. 32 +	7. 7.	o	14. 7.	o	22. 7.	o	28. 7.	o	3. 8.	o			15. 8.	o	17. 8.	o							+ 6. 10. 32	† 24. 8. 32 Milz, Lunge, Leber, Drüsen, Tbc. Präparat +
4 (5015)	30. 6.	o	8. 7.	o	15. 7.	o	22. 7.	o	28. 7.	o	3. 8.	o	9. 8.	o	15. 8.	o	18. 8.	o	17. 9.	o	6. 10.	o	17. 10.	o		† 8. 11. 32 Milz u. Leber Tbc. +
5 (5015)	30. 6.	o	8. 7.	o	15. 7.	o	23. 7.	o	28. 7.	o	4. 8.	o	10. 8.	o	15. 8.	o	18. 8.	o	17. 9.	o	6. 10.	o	17. 10.	o		Allg. Organtbc.
6 (5017)	30. 6.	o	8. 7.	o	18. 7.	o																				† 22. 7. 32 Schwere Tbc. von Lymphknoten, Milz, Leber
7 (5018)	1. 7.	o	9. 7.	o	18. 7.	o	23. 7.		28. 7.	o	4. 8.	o	10. 8.	o	16. 8.	o	18. 8.	o							+ 6. 10. 32	† 13. 9. 32 Schwere Tbc. an Lunge, Milz, Leber, Präparat +
8 (5019)	1. 7.	o	9. 7.	o	18. 7.	o	24. 7.	22. 8. 32 +	29. 7.	o	4. 8.	o	11. 8.	o	16. 8.	o	18. 8.	6. 10. 32 +							+	† 13. 9. 32 Schwere Tbc. an Milz, Lunge, Leber, Präparat +
9 (5020)	1. 7.	o			18. 7.	o	24. 7.	o	29. 7.	o	4. 8.	o	11. 8.	o	16. 8.	o	19. 8.	o	21. 9.	o					+ 8. 11. 32	† 1. 10. 32 Abscesse in Lunge, Leber, Milz, Präparat +
10 (2021)	4. 7.	o																								† 10. 7. 32 o. B.
11 (5022)	4. 7.	o			19. 7.	o	25. 7.	o	29. 7.	o	5. 8.	o	11. 8.	o	16. 8.	o	19. 8.	o	21. 9.	o	6. 10.	o	17. 10.	o		† 24. 10. 32 Große Drüsen, Leberabscess Präparat +
12 (5023)	4 7.	o			19. 7.	o	25. 7.	o	29. 7.	o	5. 8.	o	12. 8.	o	16. 8.	o	19. 8.	o								† 24. 8. 32 starke Lungen, Milz u. Leber Tbc., gr. Drüsen Präp. +
13 (5025)	5. 7.	o	12. 7.	o	21. 7.	o	25. 7.	o	2. 8.	o	8. 8.	o	12. 8.	o	16. 8.	o	19. 8.	o	21. 9.	o	6. 10.	o	17. 10.	o	+ 2. 12. 32	† 17. 10. 32 Vereinzelt Knoten in der Lunge Präparat +
14 (5026)	5. 7.	o	12. 7.	o																						† 14. 7. 32 o. B.
15 (5027)	5 7.	o	12. 7.	o	21. 7.	o	25. 7.	o	2. 8.	o	8. 8.	15. 9. 32 +	12. 8.	o	17. 8.	6. 10. 32 +	20. 8.	18. 9. 32 +								Allg. Organtbc.
16 (5028)	6. 7.	o	13. 7	o	21. 7.	22. 8. 32 +	25. 7.	o	2. 8.	o	8. 8.	o	12. 8.	17. 9. 32 +	17. 8.	o	20. 8.	o								† 17. 9. 32 Lunge, Leber, Milz, starke Tbc + Präparat +
17 (5029)	6. 7.	o	13. 7	13. 9 32 +																					+ 13. 9. 32	† 13. 7. 32 Milz mit Knötchen durchsetzt, Drüs. a. d. Injektionsst.

Bei 12 mit BCG-Kultur infizierten Meerschweinchen wurde mittels 65 Entnahmen niemals ein kultureller Blutbefund erhoben, was gegenüber den, wenn auch seltenen, Befunden bei den mit Humanuskultur infizierten Tieren doch als auffällig vermerkt werden muß.

Zum Schluß danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Manteufel ergebenst für die liebenswürdige Überlassung der Arbeit und die freundlichen Anregungen und Unterstützungen.